



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

### **O ressurgir da temocilina**

João Bernardo Guerreiro Lourinho

---

**JULHO'2019**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

### **O ressurgir da temocilina**

João Bernardo Guerreiro Lourinho

**Orientado por:**

Dra. Carla Mimoso Santos

---

**JULHO'2019**

## Resumo

O aumento da resistência em bactérias Gram-negativo é uma preocupação emergente. Nestas bactérias, as  $\beta$ -lactamases são o principal mecanismo e aquele que mais tem contribuído para o aumento da resistência, nomeadamente as  $\beta$ -lactamases de espectro alargado e as  $\beta$ -lactamases do tipo AmpC, cuja prevalência tem aumentado significativamente. Para além disso, devido ao uso cada vez maior de carbapenemes, também tem havido um aumento na prevalência das carbapenemases, o que reflete a necessidade de “poupar” estes antibióticos para as situações estritamente necessárias.

Devido a este aumento da resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, surgiu a necessidade de voltar a examinar velhos antibióticos, como é o caso da temocilina, um  $\beta$ -lactâmico que tinha sido abandonado pela sua fraca atividade contra microrganismos Gram-positivo, anaeróbios e *Pseudomonas aeruginosa*, mas que, apesar disso, mantinha um espectro restrito a Enterobacteriaceae e atividade contra bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro alargado,  $\beta$ -lactamases de tipo AmpC e carbapenemases do tipo KPC.

A temocilina tem um efeito bactericida rápido e pouco efeito de inóculo para Enterobacteriaceae, características que se alteram ligeiramente quando as bactérias expressam uma  $\beta$ -lactamase de tipo AmpC cromossômica. O tratamento com temocilina deve ser orientado pela concentração inibitória mínima, sugerindo-se um *breakpoint* de 8 mg/L em doentes graves, em choque, e um *breakpoint* de 32 mg/L para infeções do trato urinário, devido às grandes concentrações de antibiótico que chegam à urina. A longa semivida da temocilina parece ainda compatível com a administração apenas em dias de hemodiálise, ideal para o tratamento de infeções em doentes com doença renal terminal.

Atualmente, a temocilina já faz parte das opções terapêuticas em países como o Reino Unido, Bélgica e França, estando recomendada para o tratamento das infeções causadas por bactérias Gram-negativo multirresistentes, particularmente infeções do trato urinário e bacteriemias associadas causadas por Enterobacteriaceae produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro alargado ou do tipo AmpC, propondo-se o seu enquadramento entre os antibióticos poupadores de carbapenemes. No Reino Unido e na Bélgica, a temocilina já tem sido utilizada para tratamento de outras infeções, como septicemia e infeções das vias respiratórias inferiores.

## Palavras-chave

Temocilina;  $\beta$ -lactamases; Resistência; Enterobacteriaceae; Infeções do trato urinário.

## ***Abstract***

Increased resistance in Gram-negative bacteria is an emerging concern. In these bacteria,  $\beta$ -lactamases are the main mechanism of resistance and the one that has contributed the most to its increase, especially extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and AmpC-type  $\beta$ -lactamases, whose prevalence has increased significantly. In addition, due to the increasing use of carbapenems, there has also been an increase in the prevalence of carbapenemases, reflecting the need to save these antibiotics for the strictly necessary situations.

Due to this increase in  $\beta$ -lactam resistance, the need to re-examine old antibiotics, such temocillin, has arisen. Temocillin is a  $\beta$ -lactam that had been abandoned due to its weak activity against Gram-positive organisms, anaerobes and *Pseudomonas aeruginosa*, but which nonetheless maintained a spectrum restricted to Enterobacteriaceae and activity against extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing bacteria, AmpC-type  $\beta$ -lactamases and KPC-type carbapenemases.

Temocillin has a rapid bactericidal effect and little inoculum effect on Enterobacteriaceae, characteristics that are slightly altered when bacteria express a chromosomal AmpC-type  $\beta$ -lactamase. Temocillin treatment should be guided by minimum inhibitory concentration, being suggested a breakpoint of 8 mg/L in critically ill patients and a 32 mg/L breakpoint for urinary tract infections due to the high concentrations of antibiotic that reach urine. The long half-life of temocillin still seems compatible with administration only on dialysis days, making it a good option for the treatment of infections in patients with end-stage renal disease.

Currently, temocillin is already part of therapeutic options in countries such as the United Kingdom, Belgium and France, being recommended for the treatment of infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria, particularly urinary tract infections and associated bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamases or AmpC-type  $\beta$ -lactamases producing Enterobacteriaceae, being suggested their inclusion among the carbapenem-sparing antibiotics. In the United Kingdom and Belgium, temocillin has already been used to treat other infections, such as septicemia and lower respiratory tract infections.

## ***Key-words***

Temocillin;  $\beta$ -lactamases; Resistance; Enterobacteriaceae; Urinary tract infections.

O trabalho exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

# Índice

<b>RESUMO.....</b>	<b>I</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>II</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>IV</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>VI</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS .....</b>	<b>VII</b>
<b>ÍNDICE DE ANEXOS .....</b>	<b>VIII</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>ANTIBIÓTICOS <math>\beta</math>-LACTÂMICOS E <math>\beta</math>-LACTAMASES .....</b>	<b>2</b>
OS ANTIBIÓTICOS $\beta$ -LACTÂMICOS .....	2
A RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS $\beta$ -LACTÂMICOS .....	2
AS $\beta$ -LACTAMASES .....	2
AS $\beta$ -LACTAMASES DE ESPECTRO ALARGADO .....	3
AS $\beta$ -LACTAMASES AMPC .....	5
AS CARBAPENEMASES .....	8
<b>TEMOCILINA.....</b>	<b>11</b>
PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS .....	12
<i>BREAKPOINTS</i> DE SENSIBILIDADE.....	13
PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS .....	14
RELAÇÃO ENTRE A FARMACOCINÉTICA E A FARMACODINÂMICA E ATIVIDADE DA TEMOCILINA .....	15
REGIME TERAPÊUTICO .....	15
TEMOCILINA NA DOENÇA RENAL TERMINAL .....	17
INDICAÇÕES PARA UTILIZAÇÃO DA TEMOCILINA .....	18
<b>O TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO CAUSADAS POR MICRORGANISMOS GRAM-NEGATIVO – RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES ATUAIS.....</b>	<b>20</b>
AS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO.....	20
O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO.....	21
A NECESSIDADE DE TRATAMENTO OU PROFILAXIA .....	22

DEFINIÇÃO DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVO MULTIRRESISTENTES .....	22
RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO .....	23
A ESCOLHA DE ANTIBIOTERAPIA ADEQUADA .....	24
A NECESSIDADE E O POSICIONAMENTO DOS ANTIBIÓTICOS POUPADORES DE CARBAPENEMES .....	27
<b>PROPOSTA DE ENQUADRAMENTO DA TEMOCILINA NA TERAPÊUTICA DE INFECÇÕES POR BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVO .....</b>	<b>29</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>45</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1:</b> Mecanismo de indução e de sobre-expressão de AmpC em Enterobacteriaceae. .	6
<b>Figura 2:</b> Epidemiologia das Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases na Europa, de acordo com a epidemiologia nacional de cada país e com o tipo de carbapenemase encontrada, até Janeiro de 2012.....	10
<b>Figura 3:</b> Algoritmo para pedido de urocultura. ....	21
<b>Figura 4:</b> Algoritmo sugerido para o tratamento das ITU da comunidade provavelmente devidas a infecção por bactérias Gram-negativo multirresistentes. ....	26



## Índice de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Concentração inibitória mínima de temocilina contra Enterobacteriaceae produtoras de diferentes $\beta$ -lactamases.....	11
<b>Tabela 2:</b> <i>Breakpoints</i> clínicos do MIC da temocilina para Enterobacteriaceae nos diferentes países onde é comercializada.....	13
<b>Tabela 3:</b> Penetração da temocilina em vários tecidos e compartimentos.....	14
<b>Tabela 4:</b> Percentagem de tempo em que a concentração de temocilina livre permanece superior ao MIC ( $fT > MIC$ ) após a administração de 2 g de temocilina a cada 24 horas, a cada 12 horas e a cada 8 horas.....	16
<b>Tabela 5:</b> Ajustamento da dose de temocilina em doentes com função renal alterada.....	16
<b>Tabela 6:</b> Classificação ORENUC - Fatores de risco do hospedeiro para ITU.....	20
<b>Tabela 7:</b> Estabilidade de vários antibióticos $\beta$ -lactâmicos e atividade de vários inibidores das $\beta$ -lactamases contra $\beta$ -lactamases em Enterobacteriaceae multirresistentes. ....	28

## **Índice de anexos**

<b>Anexo 1:</b> Comparação da capacidade de diferentes $\beta$ -lactamases em conferir resistência a diferentes antibióticos $\beta$ -lactâmicos. ....	45
<b>Anexo 2:</b> Classes e agentes antimicrobianos propostos para definir multirresistência em Enterobacteriaceae através de testes de sensibilidade. ....	46
<b>Anexo 3:</b> Possíveis antibióticos alternativos aos carbapenemes para tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de ESBL e possíveis terapêuticas para infecções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases. ....	47

## Introdução

Desde o início dos tempos, o tratamento de infecções sempre foi um dos maiores desafios para o homem. Ao longo da evolução da tecnologia, da ciência e da medicina, vários grandes passos foram dados no sentido da melhor compreensão das infecções e da melhor forma de tratá-las. Desde o início do estudo da bacteriologia, muitos foram os cientistas que estudaram o efeito dos agentes antimicrobianos e tentaram otimizá-los. De entre eles, destaca-se Alexander Fleming, a quem é atribuída a descoberta da penicilina em 1928, um fármaco que otimizou nos anos seguintes e que ainda é utilizado hoje. Depois da penicilina, foi a vez das sulfonamidas e, depois, da estreptomicina e assim sucessivamente até aos dias de hoje. Já nessa altura, a resistência aos antibióticos começava a tornar-se aparente, pelo que em 1959 se desenvolveu a metilcilina como o primeiro  $\beta$ -lactâmico resistente às  $\beta$ -lactamases e em 1976 o ácido clavulânico como o primeiro inibidor das  $\beta$ -lactamases <sup>1</sup>.

Com o grande aumento do número e do uso de antibióticos, a incidência de infecções causadas por microrganismos resistentes aumentou graças à pressão seletiva criada. Este processo vem sendo acelerado com o seu uso abusivo e inadequado.

Atualmente, uma das grandes preocupações é o aumento da resistência em bactérias Gram-negativo, dada a dificuldade em acompanhar este aumento de resistências com a produção de novos antibióticos eficazes contra essas bactérias. Assim, torna-se fundamental conservar os antibióticos ainda restantes à medida que se criam novos. Para além disso, para ajudar a combater este aumento de resistências, têm vindo a ressurgir antibióticos que pareciam esquecidos e que tinham caído em desuso. Um exemplo é a temocilina.

## **Antibióticos $\beta$ -lactâmicos e $\beta$ -lactamases**

### **Os antibióticos $\beta$ -lactâmicos**

Os antibióticos atuam através da inibição de processos essenciais à multiplicação da célula bacteriana e, em última instância, à sua sobrevivência. A forma mais comum de atuação dos antibióticos é através da inibição da síntese da parede celular bacteriana e a maioria dos antibióticos que são ativos contra a parede bacteriana pertencem à classe dos  $\beta$ -lactâmicos <sup>2</sup>.

Os  $\beta$ -lactâmicos ligam-se a enzimas que formam o peptidoglicano, constituinte fundamental na estrutura da camada protetora das bactérias. Estas enzimas são as *penicillin-binding proteins* (PBPs), assim chamadas por serem o local de atuação destes antibióticos. Esta ligação impede a formação de uma parede celular resistente, levando, em última instância, à morte das células bacterianas. Dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos fazem parte alguns dos antibióticos mais usados na prática clínica, como são o caso das penicilinas, as cefalosporinas e os carbapenemes <sup>2,3</sup>.

### **A resistência aos antibióticos $\beta$ -lactâmicos**

A resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos pode surgir através de três mecanismos. O mais comum é a existência de  $\beta$ -lactamases, enzimas que degradam ou modificam o anel  $\beta$ -lactâmico. Em segundo lugar, a resistência pode dever-se a uma modificação do alvo, nomeadamente por alterações nas proteínas que constituem as PBPs. Este segundo mecanismo é particularmente frequente em bactérias Gram-positivo. O último mecanismo de resistência dá-se através da prevenção da ligação do antibiótico ao alvo através de alteração da permeabilidade ou de bombas de efluxo. Destas, destaca-se a bomba de efluxo MexA,B-OprM, que é a principal causa de resistência em *Pseudomonas aeruginosa* <sup>3</sup>.

### **As $\beta$ -lactamases**

Sendo o mecanismo mais comum de resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, as  $\beta$ -lactamases são particularmente importantes nas bactérias Gram-negativo, onde são o principal mecanismo de defesa <sup>3</sup>. Elas podem ser divididas através de diversas classificações,

contudo a que tem sido mais comumente utilizada é a classificação de Ambler, na qual se dividem em quatro classes (A-D). As classes A, C e D são constituídas por diferentes grupos de enzimas que possuem um resíduo de serina no seu centro ativo, enquanto que a classe B é formada por metalo- $\beta$ -lactamases, com um centro ativo formado por um metal pesado, normalmente o zinco <sup>4,5</sup>.

### As $\beta$ -lactamases de espectro alargado

Consideram-se  $\beta$ -lactamases de espectro alargado (ESBL, do inglês *extended-spectrum  $\beta$ -lactamase*) as enzimas que conseguem hidrolisar penicilinas e cefalosporinas. Laboratorialmente, definem-se quer pela redução da suscetibilidade a um ou mais dos seguintes antibióticos (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoxima ou aztreonam), quer pela potenciação da sua atividade na presença de ácido clavulânico, um inibidor das  $\beta$ -lactamases <sup>6</sup>. A nível mundial, estima-se que mais de 1,5 biliões de pessoas estão colonizadas por Enterobacteriaceae produtoras de ESBL, sendo a maioria em países em desenvolvimento, mas estando a incidência também a aumentar nos países desenvolvidos, sendo Portugal um dos países da Europa com maior taxa de ESBL <sup>6-8</sup>.

As ESBL mais prevalentes são da classe A de Ambler. Classicamente, as enzimas mais prevalentes eram dos tipos TEM<sup>i</sup> e SHV<sup>ii</sup> <sup>9</sup>. Inicialmente, estas enzimas eram caracterizadas pela sua atividade contra a ampicilina, mas não contra as cefalosporinas, que foram até concebidas para o tratamento de infeções contra estirpes portadoras deste tipo de enzimas. Contudo, estas enzimas evoluíram para ESBL através de algumas substituições específicas na cadeia de aminoácidos que alteraram o seu local ativo, tornando-as capazes de hidrolisar as cefalosporinas <sup>6,10</sup>.

Para além destas  $\beta$ -lactamases, existe outro grupo clinicamente relevante por ser intrinsecamente resistente às cefalosporinas, as  $\beta$ -lactamases do tipo CTX-M<sup>iii</sup>. Existem seis grupos de enzimas identificadas do tipo CTX-M <sup>11</sup>. Todas têm em comum duas

---

<sup>i</sup> Assim chamada por ter sido primeiramente encontrada em doente de nome Temoneira <sup>115</sup>.

<sup>ii</sup> Do inglês *Sulphydryl reagent variable* <sup>115</sup>.

<sup>iii</sup> Assim chamada por ser ativa preferencialmente contra a cefotaxima (CTX) e por ter sido inicialmente descoberta em Munique (M) <sup>115</sup>.

características: (i) o gene *bla* que codifica esta enzima vem de várias espécies do género *Kluyvera*, pertencente às Enterobacteriaceae, mas que raramente provoca infeção nos humanos; (ii) uma maior capacidade de hidrolisar a cefotaxima do que a ceftazidima, ao contrário das ESBL dos tipos TEM e SHV <sup>6,11</sup>. Na disseminação desta resistência, o gene *bla* terá sido capturado por elementos genéticos móveis e posteriormente introduzido em plasmídeos da bactéria *Escherichia coli* a partir da sua origem no genoma da *Kluyvera*. A disseminação através de plasmídeos aumenta a probabilidade de transmissão entre espécies e é a principal fonte de multirresistência das Enterobacteriaceae <sup>12</sup>. Acidentalmente, alguns destes elementos genéticos móveis continham sequências promotoras que permitiram uma maior expressão do gene, conferindo resistência clinicamente significativa às cefalosporinas em *E. coli*, em primeiro lugar e principalmente, e em *Klebsiella pneumoniae*, em segundo lugar <sup>11,13</sup>. As bactérias produtoras de CTX-M podem ter diferentes fenótipos de resistência. A resistência à cefotaxima reversível com inibidores das  $\beta$ -lactamases em conjunto com sensibilidade à ceftazidima num isolado de *E. coli* ou *K. pneumoniae* é altamente sugestivo de produção de uma ESBL do tipo CTX-M. Contudo, a produção dessa enzima não pode ser excluída em casos de resistência à ceftazidima ou mesmo aos inibidores das  $\beta$ -lactamases, já que algumas variantes têm maior atividade de ceftazidimase e existe a possibilidade de produção de outras  $\beta$ -lactamases, incluindo algumas carbapenemases, pela mesma estirpe <sup>11,14,15</sup>.

Atualmente, as enzimas do tipo CTX-M são as mais prevalentes e a classe mais emergente de ESBL, particularmente a enzima CTX-M-15, que se tornou mesmo no principal mecanismo de resistência às cefalosporinas, incluindo na Europa e na América do Norte <sup>7,16,17</sup>. Em Portugal, a CTX-M mais comum é a CTX-M-15, estando-se a observar uma alteração no padrão normal de resistência <sup>18-21</sup>. De frisar que estas alterações na epidemiologia das ESBL em Portugal, como na Europa, devem levar a novas abordagens terapêuticas e no controlo da infeção, justificando-se o controlo periódico das várias áreas geográficas <sup>22</sup>.

Para a grande disseminação destas enzimas contribui a colonização do trato gastrointestinal por bactérias produtoras, pelo que os indivíduos colonizados são importantes veículos de transmissão da resistência <sup>23</sup>. Para além disso, a presença de bactérias Gram-negativo

multirresistentes no ambiente, incluindo em alguns alimentos e fontes de água, fornece vias de transmissão e de amplificação de resistências para o ser humano <sup>24-26</sup>.

Quanto às infecções do trato urinário (ITU) da comunidade, as ESBL são o principal mecanismo de resistência <sup>27</sup>. Especificamente quanto à bactéria *E. coli*, a principal causadora de ITU, um estudo revelou que, em Portugal, 12,8% destas bactérias possuem uma ESBL, uma percentagem maior que os 11% relativos ao total da Europa <sup>28</sup>. Também nos mecanismos de resistência nesta doença, a principal ESBL é a enzima CTX-M, com destaque para a CTX-M-15 <sup>27</sup>.

A enzima CTX-M-15 pode ser encontrada muito frequentemente num tipo específico de *E. coli*, *E. coli sequence type* (ST) 131, que é uma bactéria emergente a nível mundial <sup>29</sup>. Este tipo de *E. coli* tem associadas resistências a outros antibióticos como as fluoroquinolonas e o trimetopim-sulfametoxazol, historicamente importantes no tratamento das ITU. Tem ainda associadas outras  $\beta$ -lactamases, como do tipo AmpC ou mesmo carbapenemases <sup>29,30</sup>.

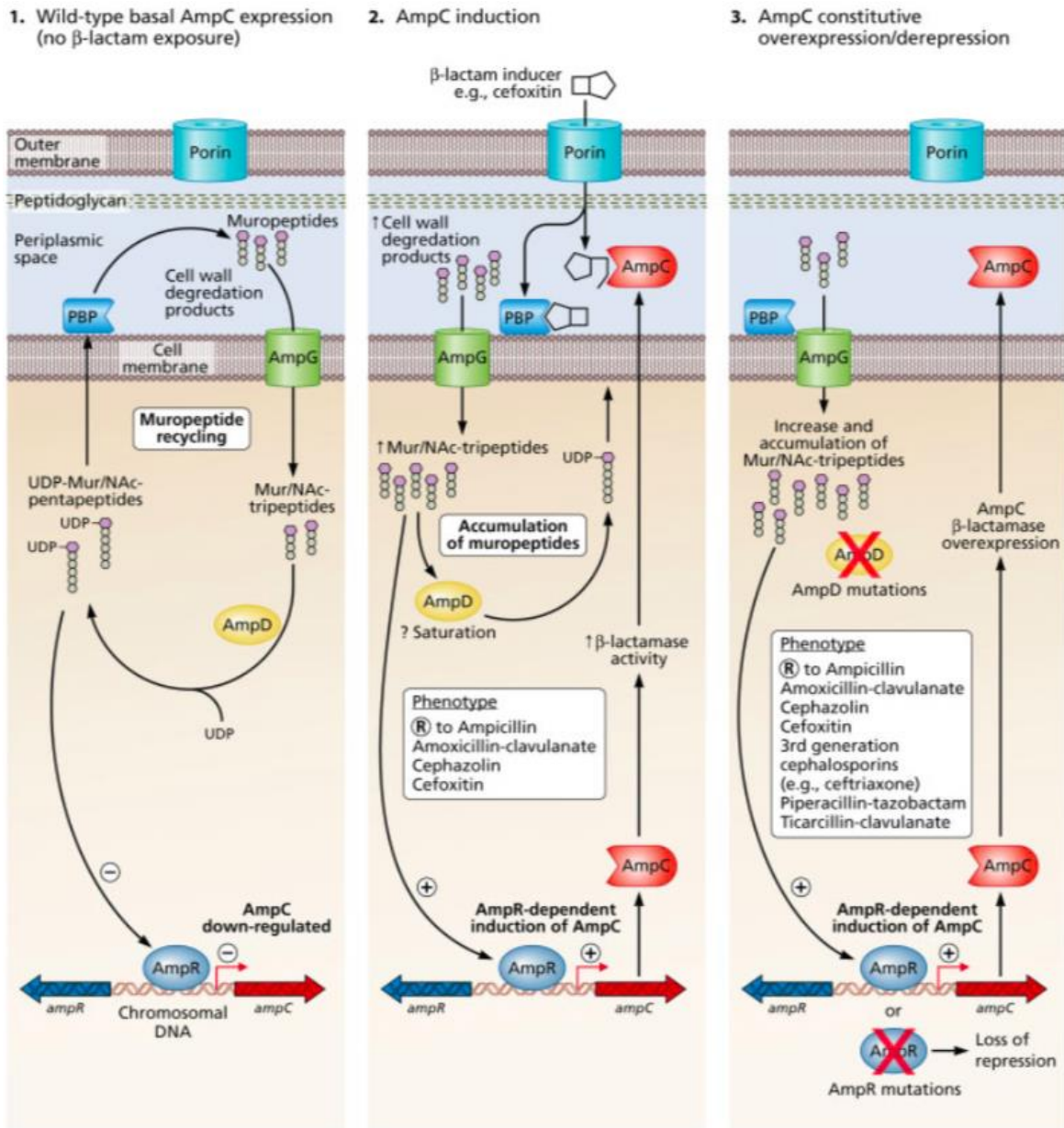
### As $\beta$ -lactamases AmpC

As  $\beta$ -lactamases AmpC pertencem ao grupo C de Ambler <sup>4</sup>. Estas enzimas podem encontrar-se no cromossoma de algumas espécies bacterianas ou podem encontrar-se em plasmídeos.

Quando são cromossómicas, as enzimas AmpC podem, em algumas espécies de bactérias, ser induzidas pela exposição aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, que promovem alterações na parede celular, alterando a transcrição de genes que induzem a produção de AmpC. Assim, diz-se que estas enzimas têm uma expressão indutível (**Figura 1**) <sup>31,32</sup>. Estas  $\beta$ -lactamases AmpC são frequentemente encontradas num conjunto de espécies bacterianas informalmente designadas por *SPICE*<sup>iv</sup> <sup>32</sup>.

---

<sup>iv</sup> Sigla para *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Indole-positive* Proteae (*Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* e *Providencia stuartii*), *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.



**Figura 1:** Mecanismo de indução e de sobre-expressão de AmpC em Enterobacteriaceae.

(1) Expressão de AmpC normal não induzida (sem exposição de  $\beta$ -lactâmicos) e com produção basal de enzimas AmpC. (2) Indução da expressão de AmpC sob ação de  $\beta$ -lactâmicos indutores e com produção aumentada das  $\beta$ -lactamases. Quando a exposição aos indutores cessa, a produção de AmpC volta a ser em quantidades basais. (3) Sobre-expressão de AmpC de forma constitutiva ou seleção de mutantes desreprimidos, onde há continuamente uma produção aumentada de AmpC.

Adaptado de Harris PNA. Clinical management of infections caused by Enterobacteriaceae that express extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase and AmpC enzymes. Semin Respir Crit Care Med 2015;36:56–73



Desta forma e na prática, estas bactérias são intrinsecamente resistentes à ampicilina, à associação amoxicilina-clavulanato e a cefalosporinas das primeiras gerações, encontrando-se, no entanto, a terapêutica com cefalosporinas de segunda e terceira gerações comprometidas após a indução da sua expressão. Os próprios inibidores de  $\beta$ -lactamases, que normalmente conseguem inibir as enzimas da classe A de Ambler, nomeadamente o ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam, têm muito menos efeito nas  $\beta$ -lactamases AmpC. Contudo, assim que termina a exposição ao antibiótico  $\beta$ -lactâmico, os níveis da enzima AmpC voltam ao estado basal <sup>32,33</sup>.

Assim, em muitas Enterobacteriaceae, a expressão cromossômica de  $\beta$ -lactamases AmpC é baixa, mas é indutível em resposta à exposição a  $\beta$ -lactâmicos <sup>33</sup>.

Caso ocorra uma mutação num gene que contribui para a regulação da transcrição do gene da enzima AmpC, esta pode tornar-se constitutivamente ativa, ou “desreprimida” <sup>34</sup>. Esta sobre-expressão de AmpC aumenta a resistência das bactérias, diminuindo também a sensibilidade, entre outros antibióticos, a cefalosporinas de terceira geração e à associação piperacilina-tazobactam <sup>32,33</sup>.

Especificamente quanto à bactéria *E. coli*, apesar do nível de expressão de AmpC ser normalmente baixo e devido a um mecanismo não indutível pela exposição aos  $\beta$ -lactâmicos, já foram identificadas bactérias desta espécie grandes produtoras desta enzima, normalmente vistas na prática clínica como bactérias resistentes à cefoxitina e à ceftazidima <sup>35–37</sup>. Normalmente, a bactéria *E. coli* produtora de AmpC permanece sensível à cefepima e ao imipenem, apesar de poder ganhar resistência ao ertapenem através da alteração da permeabilidade das porinas transmembranares <sup>38</sup>. Nesta bactéria, as AmpC mediadas por plasmídeos, normalmente não indutíveis, parecem ser menos comuns que a sobre-expressão das AmpC cromossômicas <sup>33</sup>.

Apesar disso, as  $\beta$ -lactamases AmpC plasmídicas, nas quais os genes plasmídicos têm origem em genes cromossômicos integrados em elementos genéticos móveis que facilitam a sua dispersão, parecem estar a tornar-se mais comuns enquanto causa de resistência em bactérias conhecidas por não possuírem genes *ampC* intrinsecamente codificados nos seus cromossomas, como *K. pneumoniae* e *E. coli* <sup>39</sup>. Por serem transportadoras de plasmídeos portadores de resistência, estas bactérias têm maior probabilidade de ter também resistências

a outros antibióticos, como as quinolonas e o trimetopim-sulfametoxazol <sup>40</sup>. Estas bactérias produzem ainda frequentemente outras  $\beta$ -lactamases, nomeadamente ESBL, normalmente codificadas também nos próprios plasmídeos, o que pode complicar a deteção do fenótipo provocado pela AmpC <sup>21,33</sup>.

Os microrganismos produtores de  $\beta$ -lactamases AmpC normalmente têm um teste de rastreio positivo para as ESBL, mas têm um teste de confirmação, dado pelo aumento da sensibilidade ao ácido clavulânico, negativo. Contudo, este fenótipo não é específico de produtores de AmpC, já que pode ocorrer com outras  $\beta$ -lactamases, nomeadamente algumas ESBL ou carbapenemases <sup>41,42</sup>. Apesar de epidemiologicamente importante, a distinção entre AmpC e ESBL não é recomendada para orientar o tratamento, devendo este guiar-se na concentração inibitória mínima (MIC, do inglês *Minimum Inhibitory Concentration*) <sup>43</sup>.

As AmpC mediadas por plasmídeos são encontradas em todo o mundo, já tendo sido identificadas em Portugal, apesar de serem menos comuns que as ESBL <sup>21</sup>. Contudo, em Portugal, as AmpC plasmídicas parecem muito associadas às enzimas ESBL em diferentes Enterobacteriaceae, o que reflete uma situação epidemiológica complexa <sup>44</sup>.

Os fatores de risco para a bacteriemia causada por microrganismos produtores de AmpC incluem: (i) permanência hospitalar prolongada; (ii) cuidados numa unidade de cuidados intensivos; (iii) utilização de cateteres venosos centrais; (iv) necessidade de cateterização urinária; (v) e utilização anterior de antibioterapia, principalmente combinações de cefalosporinas de largo espectro e inibidores das  $\beta$ -lactamases. Estes fatores de risco são semelhantes para a infeção por ESBL <sup>45,46</sup>.

### **As carbapenemases**

A resistência aos carbapenemes pode surgir de três formas: (i) perda de permeabilidade da membrana em microrganismos produtores de enzimas AmpC ou ESBL (como referido anteriormente para o ertapenem); (ii) produção de metalo- $\beta$ -lactamases IMP<sup>v</sup>, VIM<sup>vi</sup> ou

---

<sup>v</sup> Assim chamada por ser ativa contra o imipenem <sup>115</sup>.

<sup>vi</sup> Do inglês *Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase* <sup>115</sup>.

NDM<sup>vii</sup>; ou (iii) produção de carbapenemases não metalo- $\beta$ -lactamases, das quais se destacam as enzimas das famílias KPC<sup>viii</sup> e OXA<sup>ix</sup> <sup>49</sup>.

As carbapenemases são um conjunto de enzimas  $\beta$ -lactamases capazes de hidrolisar quase todos os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, incluindo os carbapenemes, e muitas são resistentes à inibição pelos inibidores das  $\beta$ -lactamases <sup>47,48</sup>. Elas pertencem às classes A, B e D de Ambler e podem ser encontradas, quer no cromossoma de algumas espécies, quer em plasmídeos <sup>47</sup>. Nas Enterobacteriaceae, as metalo-carbapenemases são reconhecidas há mais tempo como mecanismo de resistência aos carbapenemes que as enzimas do tipo KPC, mas estas últimas têm tido uma disseminação mais rápida <sup>49</sup>. A resistência aos carbapenemes está a aumentar cada vez mais através da transmissão de carbapenemases adquiridas, principalmente KPC, NDM e OXA-48, por disseminação de microrganismos possuidores de resistência ou transmissão de plasmídeos que transportam o gene de resistência, o que causa grande preocupação já que está normalmente associada a resistência a outros antibióticos <sup>50,51</sup>.

Na Europa, a prevalência de Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases é variável e, em Portugal, até 2012 a ocorrência de Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases era essencialmente esporádica (**Figura 2**). Atualmente, a resistência aos carbapenemes nas Enterobacteriaceae está mais associada a *K. pneumoniae* e menos a *E. coli* ou outros microrganismos <sup>50</sup>.

Alguns dos fatores responsáveis pelo aumento do número de bactérias produtoras de carbapenemases são o consumo cada vez maior de carbapenemes e cefalosporinas e a própria disseminação de plasmídeos que têm várias resistências associadas, quer na comunidade, quer em meio hospitalar <sup>52,53</sup>.

Assim, a produção de carbapenemases torna o tratamento para as infeções por bactérias Gram-negativo muito limitado e, mesmo quando este é feito de acordo com os resultados do teste de suscetibilidade aos antibióticos, a mortalidade é elevada, não havendo ainda um substituto para os carbapenemes no tratamento das infeções por estes microrganismos <sup>52,54</sup>. Para impedir disseminação destas  $\beta$ -lactamases, o uso de  $\beta$ -lactâmicos alternativos ou novas

---

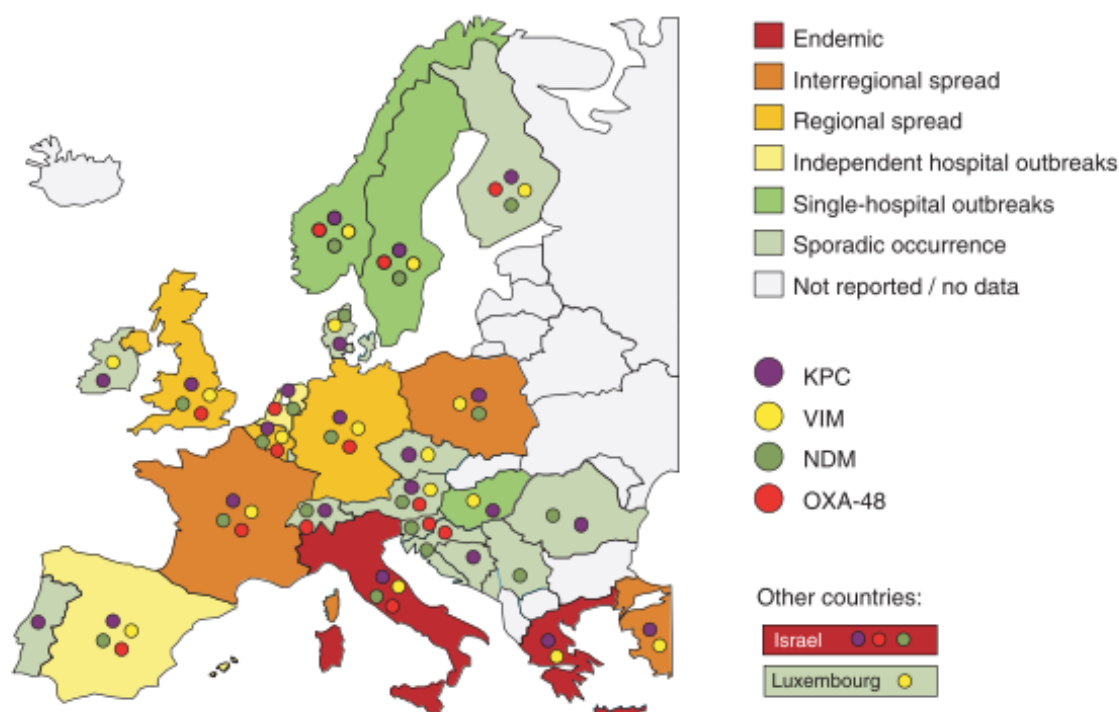
<sup>vii</sup> Do inglês *New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase* <sup>116</sup>.

<sup>viii</sup> Sigla para *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases, por ter sido inicialmente descrita nesta bactéria.

<sup>ix</sup> Assim chamada por ser ativa contra a oxacilina <sup>115</sup>.

associações com inibidores das  $\beta$ -lactamases podem reduzir a pressão seletiva de resistência aos carbapenemes <sup>12</sup>.

Sabe-se ainda que o tratamento de microrganismos, nomeadamente Enterobacteriaceae, resistentes aos carbapenemes pode influenciar a prevalência de bactérias com  $\beta$ -lactamases mais resistentes, particularmente *P. aeruginosa* com metalo- $\beta$ -lactamases, o que poderá limitar ainda mais a utilização de antibioterapia numa certa região <sup>12</sup>.



**Figura 2:** Epidemiologia das Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases na Europa, de acordo com a epidemiologia nacional de cada país e com o tipo de carbapenemase encontrada, até Janeiro de 2012.

Adaptado de Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, *et al.* Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2012;18:413–31.

No **Anexo 1** pode encontrar-se uma tabela que compara a capacidade de diferentes  $\beta$ -lactamases em conferir resistência a diferentes antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.

## Temocilina

Devido ao aumento da resistência aos  $\beta$ -lactâmicos e à incapacidade em produzir novos antibióticos que satisfaçam estas necessidades, surgiu a necessidade de voltar a examinar velhos antibióticos que pareciam “esquecidos”, como é o caso da temocilina <sup>55</sup>.

A temocilina é um antibiótico da classe dos  $\beta$ -lactâmicos desenvolvido nos anos 80. É um 6- $\alpha$ -metoxi derivado da ticarcilina, uma carboxipenicilina. Logo após o seu aparecimento, foi rapidamente abandonada pela sua fraca atividade contra microrganismos Gram-positivo, anaeróbios e *P. aeruginosa* <sup>56</sup>. Contudo, continuou a ser usada no tratamento de infeções por *Burkholderia cepacia* em doentes com fibrose quística <sup>57</sup>.

A adição da porção  $\alpha$ -metoxi à ticarcilina tem como consequências: (i) uma afinidade reduzida a PBP1, 2 e 3, mas aumentada a PBP5 e 6, o que explica o espectro restrito a Enterobacteriaceae e a falta de atividade contra bactérias Gram-positivo e anaeróbios; (ii) resistência à hidrólise por  $\beta$ -lactamases das classes A e C de Ambler, ou seja, atividade contra bactérias produtoras de ESBL, AmpC e KPC, por bloquear a entrada de uma molécula de água no sítio ativo da enzima (**Tabela 1**) <sup>58</sup>.

**Tabela 1:** Concentração inibitória mínima de temocilina contra Enterobacteriaceae produtoras de diferentes  $\beta$ -lactamases.

$\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae	MIC (mg/L)									
	$\leq 0.5$	1	2	4	8	16	32	64	128	$\geq 256$
ESBL ( <i>n</i> = 1603)	0	0	7	20	72	92	99	100	100	100
CTX-M ( <i>n</i> = 1134)	0	0	8	19	74	93	100	100	100	100
Non-CTX-M ESBL ( <i>n</i> = 207)	0	0	7	21	60	84	99	100	100	100
dAmpC ( <i>n</i> = 265)	0	0	5	23	60	89	98	100	100	100
Carba-R ( <i>n</i> = 1128)	0	1	2	10	31	52	66	74	100	100
KPC ( <i>n</i> = 702)	0	1	3	16	49	79	94	99	100	100
OXA-48 ( <i>n</i> = 101)	0	0	0	0	0	0	4	10	100	100
VIM/NDM/IMP ( <i>n</i> = 252)	0	0	0	0	0	3	11	27	100	100
Without carbapenemase production ( <i>n</i> = 73)	0	0	1	3	16	40	70	92	97	100

MIC minimum inhibitory concentration, ESBL extended spectrum  $\beta$ -lactamase, CTX-M cefotaximase-Munich, dAmpC derepressed AmpC cephalosporinases, Carba-R carbapenem-resistant strains, KPC *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, VIM Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase, NDM New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase, IMP active on imipenem

Adaptado de Alexandre K, Fantin B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of temocillin. Clin Pharmacokinet 2017;57:287–96.

A temocilina é assim resistente, de forma específica, a todas as  $\beta$ -lactamases TEM, SHV, CTX-M e AmpC <sup>59</sup>. É ainda considerada uma potencial alternativa terapêutica em ITU causadas por Enterobacteriaceae produtoras de KPC <sup>60</sup>.

Já *P. aeruginosa* possui uma resistência intrínseca à temocilina através da produção da bomba de efluxo MexA,B-OprM referida anteriormente, todavia já foram identificadas estirpes em doente com fibrose quística com mutações nos genes codificadores da bomba sensíveis ao antibiótico <sup>61,62</sup>.

### Propriedades farmacodinâmicas

Como os demais  $\beta$ -lactâmicos, a temocilina é um antibiótico bactericida, tendo valores de concentração bactericida mínima (MBC, do inglês *Minimum Bactericidal Concentration*) iguais ou duas vezes superiores aos valores da MIC para Enterobacteriaceae <sup>56</sup>. Para estas, o MIC da temocilina encontra-se geralmente entre 2 e 32 mg/L, sendo que mais de 90% das estirpes isoladas são sensíveis a MIC de 16 mg/L. O MIC não aumenta com a expressão bacteriana das  $\beta$ -lactamases mais comuns <sup>55</sup>. Apesar disso, o rápido efeito bactericida contra Enterobacteriaceae diminui quando as bactérias expressam AmpC cromossômicas <sup>63</sup>. Também nestas bactérias, o efeito de inóculo na atividade da temocilina, geralmente leve, é mais marcado <sup>64</sup>.

Ao contrário das cefalosporinas, a temocilina não seleciona bactérias com mutações indutíveis de AmpC <sup>65</sup>. É mesmo possível inferir que a temocilina, devido ao seu curto espectro, seja “ecologicamente benigna”, com fraca afeção da flora normal, tendo estudos demonstrado a sua pouca ou nenhuma propensão para selecionar bactérias resistentes ou para infecções subsequentes por *Clostridium difficile* <sup>66,67</sup>.

Para além disso, a indução *in vitro* de mutações espontâneas de resistência à temocilina é baixa e independente da produção de  $\beta$ -lactamases, aparecendo apenas depois de subculturas repetidas <sup>56</sup>. Na prática clínica, está descrito apenas um caso de recrudescência durante o tratamento com temocilina em uma bacteriemia por *K. pneumoniae*, num doente com disfunção renal transitória e tratado provavelmente com uma dose sub-terapêutica (1 g uma vez por dia) <sup>68</sup>.

### **Breakpoints de sensibilidade**

Os *breakpoints* de sensibilidade da temocilina variam de acordo com o país e com a utilização dada ao antibiótico (**Tabela 2**).

**Tabela 2:** *Breakpoints* clínicos do MIC da temocilina para Enterobacteriaceae nos diferentes países onde é comercializada.

Country	MIC (mg/L)	
	S	R
Belgium	$\leq 16$	$\geq 32$
UK, systemic infection	$\leq 8$	$> 8$
UK, uncomplicated UTI	$\leq 32$	$> 32$
France	$\leq 8$	$> 8$

*S* sensible strain, *R* resistant strain, *UTI* urinary tract infection

Adaptado de Alexandre K, Fantin B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of temocillin. Clin Pharmacokinet 2017;57:287–96.

As simulações de Monte-Carlo para doentes graves, a precisar de cuidados intensivos, sugerem um *breakpoint* de sensibilidade de 16 mg/L, com resistência a partir de 32 mg/L, como originalmente proposto. Apesar disso, um *breakpoint* de 8 mg/L permite um intervalo de confiança de 95%, pelo que este *breakpoint*, mais conservador, poderá ser apropriado pela variabilidade de concentração sanguínea entre indivíduos <sup>69,70</sup>.

Já nos doentes com ITU, a BSAC (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*) recomenda um *breakpoint* de sensibilidade de 32 mg/L, devido às grandes concentrações de antibiótico que chegam à urina <sup>71</sup>. Para o tratamento de outras infeções, com base nos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos atuais, um *breakpoint* clínico de 32 mg/L parece difícil de alcançar <sup>58</sup>.

## Propriedades farmacocinéticas

Quanto à forma de administração, a temocilina não possui formulação oral disponível. A sua administração é feita por vias intramuscular ou endovenosa em doses de 1 ou 2 g, duas ou três vezes por dia.

Depois de administrada, cerca de 80% da temocilina liga-se às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Contudo, como a ligação da temocilina à albumina é saturável, a concentração de temocilina livre pode ficar aumentada em doentes com hipoalbuminemia<sup>58</sup>. Outras proteínas plasmáticas parecem estar envolvidas na ligação à temocilina, principalmente em concentrações de fármaco muito grandes, sendo a concentração de fármaco no sangue o principal fator que influencia esta ligação<sup>72</sup>.

Comparada com outros  $\beta$ -lactâmicos, o tempo de semivida da temocilina é grande, aproximadamente cinco horas após administração intravenosa, independentemente da dose utilizada. A *clearance* da temocilina é quase exclusivamente renal, pelo que atinge uma grande concentração na urina (**tabela 3**), e correlaciona-se linearmente com a *clearance* da creatinina, já que a sua excreção é feita quase exclusivamente através da filtração glomerular, ainda que também exista algum grau de secreção tubular<sup>58,73</sup>.

A **tabela 3** mostra a penetração da temocilina em vários tecidos.

**Tabela 3:** Penetração da temocilina em vários tecidos e compartimentos.

Tissue/compartiment	Dose	No. of patients	Method	Time to sample (h)	Mean concentration	Tissue/plasma concentration ratio
Lung	2 g IV	8	Microbiological	0.5	45 mg/kg	0.26
Prostate	2 g IV	20	Microbiological	1.8	38 mg/kg	0.35
Peritoneal fluid	1 g IV	26	Microbiological	1	58 mg/L	0.59
Peripheral lymph	1 g IV	5	Microbiological	2	30 mg/L	0.64
Urine	500 mg IM	10	Microbiological	12	490 mg/L	98
Cerebrospinal fluid	2 g IV	8	HPLC	2	10 mg/L	0.10
Muscle	2 g IV	6	Microbiological	4	18 mg/kg	0.15
Bile	1 g IV	16	Microbiological	1	120 mg/L	1.10

HPLC high-performance liquid chromatography, IV intravenously, IM intramuscularly

Adaptado de Alexandre K, Fantin B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of temocillin. Clin Pharmacokinet 2017;57:287–96.



## **Relação entre a farmacocinética e a farmacodinâmica e atividade da temocilina**

Como todos os  $\beta$ -lactâmicos, a temocilina tem uma atividade microbiológica dependente do tempo <sup>55</sup>. Estudos demonstraram que existe uma boa relação entre a percentagem de tempo em que a concentração de temocilina livre, ou seja, a fração farmacologicamente ativa, é superior ao MIC ( $fT > MIC$ ) e o efeito máximo. Este efeito máximo é observado para  $fT > MIC$  de 40%, isto é, quando a concentração de temocilina livre é superior ao MIC em pelo menos 40% do tempo, o que é consistente com os valores para a penicilina. Assim, um  $fT > MIC$  de pelo menos 40% está associado a maior efeito antibacteriano e maior sobrevivência *in vivo* <sup>58,74,75</sup>.

## **Regime terapêutico**

Um estudo demonstrou que a dose de 1 g a cada 12 horas estava associada a um maior risco relativo de falha clínica e microbiológica quando comparada com a dose de 2 g a cada 12 horas <sup>76</sup>. Atualmente reconhece-se que o primeiro é um esquema menos eficaz e com maior risco de falência. Assim, em doentes menos graves ou com um foco específico de infecção, como a ITU não complicada, uma dose de 4 g diários, conseguida pelo esquema de 2 g a cada 12 horas, parece ser a mais adequada <sup>70</sup>. Já para doentes que necessitam de terapêutica intensiva, foi usada uma dose de 6 g diários, através de um esquema de 2 g a cada 8 horas, que não teve efeitos adversos suplementares, e que deve ser a preferida devido às grandes variações de concentração de antibiótico e a uma necessidade de maior percentagem de  $fT > MIC$  (**Tabela 4**) <sup>58</sup>.

Quanto ao modo de administração, concluiu-se que a administração endovenosa por infusão contínua deve ser a preferencial, já que mostrou melhores resultados e menos variações de concentração do que a administração três vezes por dia <sup>77</sup>.

Sendo a sua excreção maioritariamente renal, a dose deverá ser ajustada quando a função renal está alterada (**Tabela 5**).

**Tabela 4:** Percentagem de tempo em que a concentração de temocilina livre permanece superior ao MIC (fT > MIC) após a administração de 2 g de temocilina a cada 24 horas, a cada 12 horas e a cada 8 horas.

MIC (mg/L)	fT > MIC (%) of free temocillin (2 g) administered		
	q24 h	q12 h	q8 h
0.5	100.0	100.0	100.0
1	87.5	100.0	100.0
2	70.6	100.0	100.0
4	53.7	100.0	100.0
8	36.7	79.7	100.0
16	19.4	45.1	80.3
32	1.6	9.5	26.9
64	0.0	0.0	0.0

MIC minimum inhibitory concentration, *qxh* every *x* h

Adaptado de Alexandre K, Fantin B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of temocillin. Clin Pharmacokinet 2017;57:287–96.

**Tabela 5:** Ajustamento da dose de temocilina em doentes com função renal alterada.

CL <sub>CR</sub> (mL/min)	Daily dose		
	2 g	4 g	6 g
>50	1 g q12 h	2 g q12 h	2 g q8 h
31–50	1 g q12 h	2 g q24 h	1 g q8 h
10–30	1 g q24 h	2 g q24 h	1.5 g q24 h
<10	1 g q48 h	2 g q48 h	750 mg q24 h
Haemodialysis	NA	2 g q48 h	2 g q48 h

NA not available, CL<sub>CR</sub> creatinine clearance, *q x h* every *x* hours

Adaptado de Alexandre K, Fantin B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of temocillin. Clin Pharmacokinet 2017;57:287–96.

## Temocilina na doença renal terminal

As infecções são uma causa de morte importante em doentes com doença renal terminal a realizar hemodiálise. Historicamente, as infecções por microrganismos Gram-positivo eram as mais prevalentes nestes doentes. Contudo, nos últimos anos tem-se assistido ao aumento do número de infecções por microrganismos Gram-negativo multirresistentes, sendo a longa permanência em cuidados de saúde e a exposição prévia a antibioterapia fatores importantes na disseminação destas infecções nesta população <sup>78,79</sup>.

O aumento de infecções por agentes Gram-negativo em doentes com doença renal em estágio terminal também aumenta a necessidade de encontrar novos antibióticos. Nestes casos, acresce a preferência por antibióticos de administração parentérica que permitam uma administração três vezes por semana após cada sessão de diálise, de forma a reduzir a duração e os custos da hospitalização e a aumentar a qualidade de vida dos doentes <sup>79</sup>. Para o tratamento destas infecções, os antibióticos mais utilizados neste regime terapêutico, de apenas três vezes por semana, levaram a uma exposição inadequada ao fármaco no caso da ceftazidima, ou a demasiada toxicidade, no caso dos aminoglicosídeos <sup>80,81</sup>. Nesse sentido, a temocilina é um candidato válido em casos em que se exclui *P. aeruginosa*, já que a eliminação primariamente renal e o tempo de semivida longo, ainda prolongado pela doença renal terminal em períodos entre diálises, permitem que seja administrada apenas em dias de hemodiálise <sup>58,79</sup>. Para além disso, a estabilidade contra as  $\beta$ -lactamases ESBL, AmpC e algumas carbapenemases aumentaram o interesse recente neste antibiótico, enquanto possível “poupador” de carbapenemes <sup>55</sup>.

Devido ao seu baixo peso molecular e à elevada solubilidade, a temocilina é altamente dialisável, com uma fração aproximada de 55% eliminada por diálise <sup>58,79</sup>. Assim, a farmacocinética da temocilina é marcadamente diferente durante a hemodiálise e durante o intervalo entre sessões, sendo que durante a hemodiálise a temocilina tem muito maior *clearance* e muito menor tempo de semivida. Por isto, é necessário administrar o fármaco após cada sessão de diálise, de forma a acomodar as perdas ocorridas durante a sessão <sup>79</sup>.

No período entre sessões de diálise, a temocilina apresenta uma farmacocinética não-linear, que pode ser atribuída em parte à saturação das proteínas de ligação, que podem apresentar grandes variações nestes doentes. Para além disso, com a diminuição da filtração glomerular,

existe um aumento da excreção da temocilina por vias extra-renais, como através da via biliar <sup>79,82</sup>.

O objetivo terapêutico anteriormente referido, de  $fT > MIC$  de 40%, foi assim atingido, nos doentes com doença renal terminal, para as dosagens de 2 g a cada 48h e 3 g a cada 72h, tendo sido apenas parcialmente atingido para o esquema de 1 g a cada 24 h, considerando um MIC de 16 mg/L. Para além disto, valores de  $fT > MIC$  entre 50-100% foram propostos para infeções mais graves em doentes imunocomprometidos, tendo-se atingido este objetivo com as mesmas dosagens <sup>79</sup>.

### **Indicações para utilização da temocilina**

Atualmente, a temocilina é utilizada em países como a Bélgica e o Reino Unido no tratamento de septicemia, ITU e infeções das vias aéreas inferiores, quando bactérias Gram-negativo suscetíveis estão confirmadas ou há suspeita da sua existência. Contudo, de acordo com o espectro estreito, considera-se mais apropriada enquanto terapêutica “microbiologicamente dirigida”, mais especificamente para ITU causadas por Enterobacteriaceae, particularmente aquelas que produzem ESBL, como descrito pelas recomendações terapêuticas francesas <sup>55,83</sup>.

O uso empírico da temocilina em ITU pode ser considerado se a epidemiologia local e os fatores de risco do doente sugerirem uma grande probabilidade da infeção ser causada por uma Enterobacteriaceae produtora de ESBL <sup>55</sup>. Neste contexto, a temocilina poderá começar a ser vista como uma alternativa válida aos carbapenemes, permitindo assim diminuir a sua utilização.

Nesse sentido, desde 2018 que a temocilina faz parte das recomendações internacionais da BSAC de tratamento das infeções causadas por bactérias Gram-negativo multirresistentes, estando recomendada nos seguintes contextos: (i) para o tratamento de ITU e bacteriemias associadas causadas por Enterobacteriaceae produtoras de ESBL ou AmpC; (ii) por infusão contínua ou através de infusões três vezes por dia para tratamento de infeções sistémicas causadas por bactérias produtoras de ESBL ou AmpC; (iii) para tratamento de ITU causadas por Enterobacteriaceae produtoras de KPC, mas não para produtoras de carbapenemases do

tipo OXA-48 ou metalo- $\beta$ -lactamases, com base em estudos *in vitro* (sendo necessários mais estudos para comprovar o seu efeito benéfico nestes casos) <sup>12</sup>.

## O tratamento de infecções do trato urinário causadas por microrganismos Gram-negativo – resumo das recomendações atuais

### As infecções do trato urinário

As ITU são das infecções bacterianas mais comuns e, por isso, são um problema de saúde pública importante. Elas são causadas por variados microrganismos, mas mais comumente por Enterobacteriaceae, sendo o microrganismo mais comum a bactéria *E. coli* <sup>84</sup>.

As ITU têm vários fatores de risco associados (**Tabela 6**).

**Tabela 6:** Classificação ORENUC - Fatores de risco do hospedeiro para ITU.

Type	Category of risk factor	Examples of risk factors
O	NO known/associated RF	- Healthy premenopausal women
R	Recurrent UTI RF, but no risk of severe outcome	- Sexual behaviour and contraceptive devices - Hormonal deficiency in post menopause - Secretory type of certain blood groups - Controlled diabetes mellitus
E	Extra-urogenital RF, with risk of more severe outcome	- Pregnancy - Male gender - Badly controlled diabetes mellitus - Relevant immunosuppression* - Connective tissue diseases* - Prematurity, new-born
N	Nephropathic disease, with risk of more severe outcome	- Relevant renal insufficiency* - Polycystic nephropathy
U	Urological RF, with risk of more severe outcome, which can be resolved during therapy	- Ureteral obstruction (i.e. stone, stricture) - Transient short-term urinary tract catheter - Asymptomatic Bacteriuria** - Controlled neurogenic bladder dysfunction - Urological surgery
C	Permanent urinary Catheter and non-resolvable urological RF, with risk of more severe outcome	- Long-term urinary tract catheter treatment - Non-resolvable urinary obstruction - Badly controlled neurogenic bladder

RF = risk factor; \* = not well defined; \*\* = usually in combination with other RF (i.e. pregnancy, urological intervention).

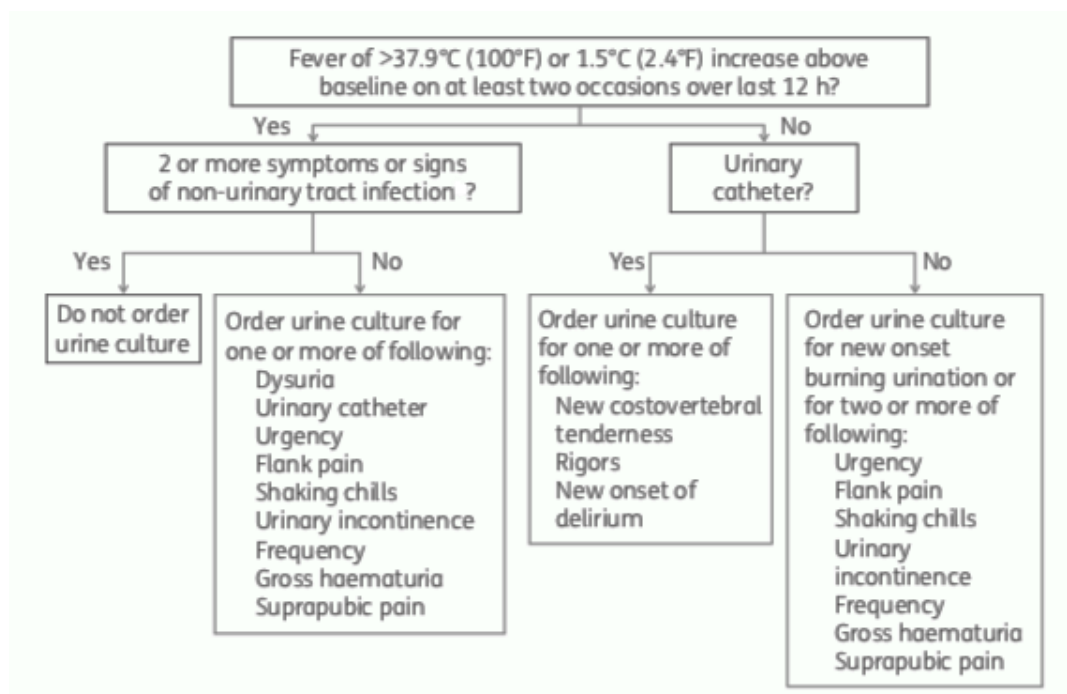
Adaptado de Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, *et al.* Guidelines on urological infections. 2015

Uma ITU complicada é uma infecção associada a uma condição, seja uma alteração estrutural ou funcional do trato urinário, seja uma doença sobrejacente, que aumenta o risco de mais

complicações que o esperado ou de falha na terapêutica. Está associada aos fatores de risco dos grupos N, U e C da classificação de ORENUC. Este tipo de infecções está mais associado a bactérias com maiores graus de resistência. Já as ITU não complicadas estão principalmente associadas aos fatores de risco O, R e E da mesma classificação (**Tabela 6**)<sup>85</sup>.

### O diagnóstico de infecções do trato urinário

As ITU são o maior grupo de infecções causadas por bactérias Gram-negativo multirresistentes nos cuidados de saúde primários. Assim é fundamental distinguir infecções do trato urinário de outras infecções e de bacteriúria assintomática, de forma a reduzir o uso de antibioterapia desnecessária. Na maioria das vezes, o quadro clínico permite fazer esta distinção, contudo, por vezes, o diagnóstico pode ser difícil, como em idosos com várias comorbilidades, nomeadamente demências. Nestes casos, nem sempre é recomendado fazer-se urocultura ou iniciar-se antibioterapia empírica (**Figura 3**)<sup>12</sup>.



**Figura 3:** Algoritmo para pedido de urocultura.

Adaptado de Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, *et al.* Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *Br Med J* 2005;331:669–72.

Assim, apenas quando os doentes estão sintomáticos deve ser enviada amostra de urina para o laboratório para realização de urocultura <sup>86</sup>.

### **A necessidade de tratamento ou profilaxia**

Vários estudos mostraram que o tratamento de bacteriúrias assintomáticas não está recomendado, exceto nas grávidas e em casos de inserção ou substituição de cateter urinário, em doentes com história prévia de ITU sintomática associada a substituição de cateter urinário, trauma durante a inserção ou inserção de um aparelho de continência urinária, já que não diminui a mortalidade ou a frequência de episódios sintomáticos <sup>87,88</sup>.

Quanto à profilaxia antibiótica, de noite ou pós-coital, um estudo mostrou que esta providenciava uma redução de cinco vezes no risco de recorrência microbiológica em mulheres não grávidas. Contudo, observaram-se alguns efeitos secundários, principalmente com a nitrofurantoína, e cerca de 30% das mulheres não aderiram ao tratamento. Para além disso, o benefício da profilaxia era perdido assim que se parava o tratamento profilático. Assim, concluiu-se que, se a recorrência de sintomas for relativamente pouco frequente, o tratamento sintomático precoce com nitrofurantoína pode ser melhor que a profilaxia das infeções, resultando em menor uso de antibioterapia e, conseqüentemente, de menor resistência <sup>12,89</sup>. Quando se opta pelo uso de profilaxia antibiótica podem usar-se vários agentes, como a nitrofurantoína ou o trimetopim, sendo que o primeiro provoca mais efeitos secundários e o segundo está associado a aumento recente de resistências <sup>12</sup>. A profilaxia deverá ser parada após 6 meses sem sintomas ou recorrências <sup>85</sup>. Não se recomenda a profilaxia com  $\beta$ -lactâmicos pela seleção de resistências na flora fecal <sup>12</sup>.

### **Definição de bactérias Gram-negativo multirresistentes**

A multirresistência limita muito as opções terapêuticas, aumenta a probabilidade de ineficácia da terapêutica empírica inicial e, por isso, aumenta o desenvolvimento de infeções mais graves, como bacteriemia, e a mortalidade em doentes sépticos <sup>90,91</sup>.

Até recentemente, a multirresistência das bactérias Gram-negativo para ITU significava resistência a três ou mais classes de antibióticos, enquanto que “extrema resistência”



significava suscetibilidade a apenas uma ou duas classes de antibióticos, definições que eram baseadas nas definições para a tuberculose <sup>92</sup>. No entanto, estas definições não obtiveram consenso internacional.

Atualmente, existe uma nova definição de multirresistência, que tem diferentes abordagens caso os antibióticos sejam por via oral ou por via parentérica. Esta diferença tem por base o maior uso da via oral nos cuidados de saúde primários e o maior uso da via parentérica a nível hospitalar. Assim, para a antibioterapia oral, a multirresistência define-se como a sensibilidade apenas a um ou mesmo a nenhum antibiótico oral ativo contra infeções sistémicas ou do trato urinário superior. Já para a antibioterapia parentérica, dado o grande número de antibióticos disponível, considera-se que uma estirpe é multirresistente quando é sensível a dois ou menos antibióticos não relacionados <sup>12</sup>.

No **Anexo 2**, pode encontrar-se o painel de antibióticos pré-definidos a testar numa *Enterobacteriaceae*.

### **Recomendações gerais para tratamento de infeções do trato urinário**

Em 2018, um grupo de trabalho formado pela BSAC, *Healthcare Infection Society* e *British Infection Association* lançou as mais recentes recomendações para o tratamento de infeções causadas por bactérias Gram-negativo multirresistentes <sup>12</sup>. Delas destacam-se os seguintes princípios: (i) a necessidade de uma terapêutica empírica (em monoterapia ou em combinação) acertada em pelo menos 80% das vezes; (ii) a necessidade de redução do consumo de antibióticos, nomeadamente a redução do uso de carbapenemes e da associação piperacilina/tazobactam, a nível hospitalar, e a redução do uso de trimetopim e aumento do uso de nitrofurantoína, a nível dos cuidados de saúde primários; (iii) a necessidade de “poupar” os antibióticos destinados ao tratamento de bactérias Gram-negativo multirresistentes para os casos conhecidos ou de maior probabilidade de infeção por estes microrganismos; (iv) a não necessidade de antibioterapia no tratamento de bacteriúria assintomática ou infeção associada a cateter urinário no idoso, excetuando casos de suspeita de pielonefrite ou bacteriemia; (v) e a não necessidade de profilaxia antibiótica para inserção ou substituição de cateter urinário, excetuando em casos de história prévia de ITU

sintomática associada a substituição de cateter urinário, trauma durante a inserção ou inserção de um aparelho de continência urinária.

### **A escolha de antibioterapia adequada**

A taxa sobrevivência em ITU é maior quando existe uma antibioterapia empírica que cubra o microrganismo que provoca a infeção, enquanto que um atraso nesta antibioterapia adequada está associado a um aumento da mortalidade <sup>90</sup>.

Como referido anteriormente, as causas mais comuns de multirresistência em bactérias Gram-negativo são a produção de  $\beta$ -lactamases, de entre as quais as enzimas CTX-M são as ESBL mais comuns, levando a resistência a grande parte das penicilinas e cefalosporinas e tendo associadas resistências ao trimetropim-sulfametoxazol e às fluoroquinolonas.

Assim, no tratamento de ITU baixas não complicadas, quando existem fatores de risco para a infeção por bactérias Gram-negativo multirresistentes, estão recomendados os seguintes antibióticos <sup>12</sup>:

1. Fosfomicina trometamol *per os*, 3 g em dose única, repetida em 72 horas em caso de confirmação de microrganismo produtor de ESBL ou em doentes do sexo masculino, para promover a cura microbiológica <sup>93-95</sup>;
2. Nitrofurantoína *per os*, 100 mg quatro vezes por dia, durante sete dias (para taxas de filtração glomerular superiores a 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) <sup>96-98</sup>;
3. Pivmecillinam *per os*, 200 mg três vezes por dia, durante sete dias, se possível com associação de amoxicilina-clavulanato (apesar desta opção apresentar piores resultados terapêuticos que as opções anteriores, mesmo na presença de uma bactéria considerada sensível ao pivmecillinam) <sup>12,99</sup>;
4. Outro antibiótico relevante com sensibilidade confirmada.

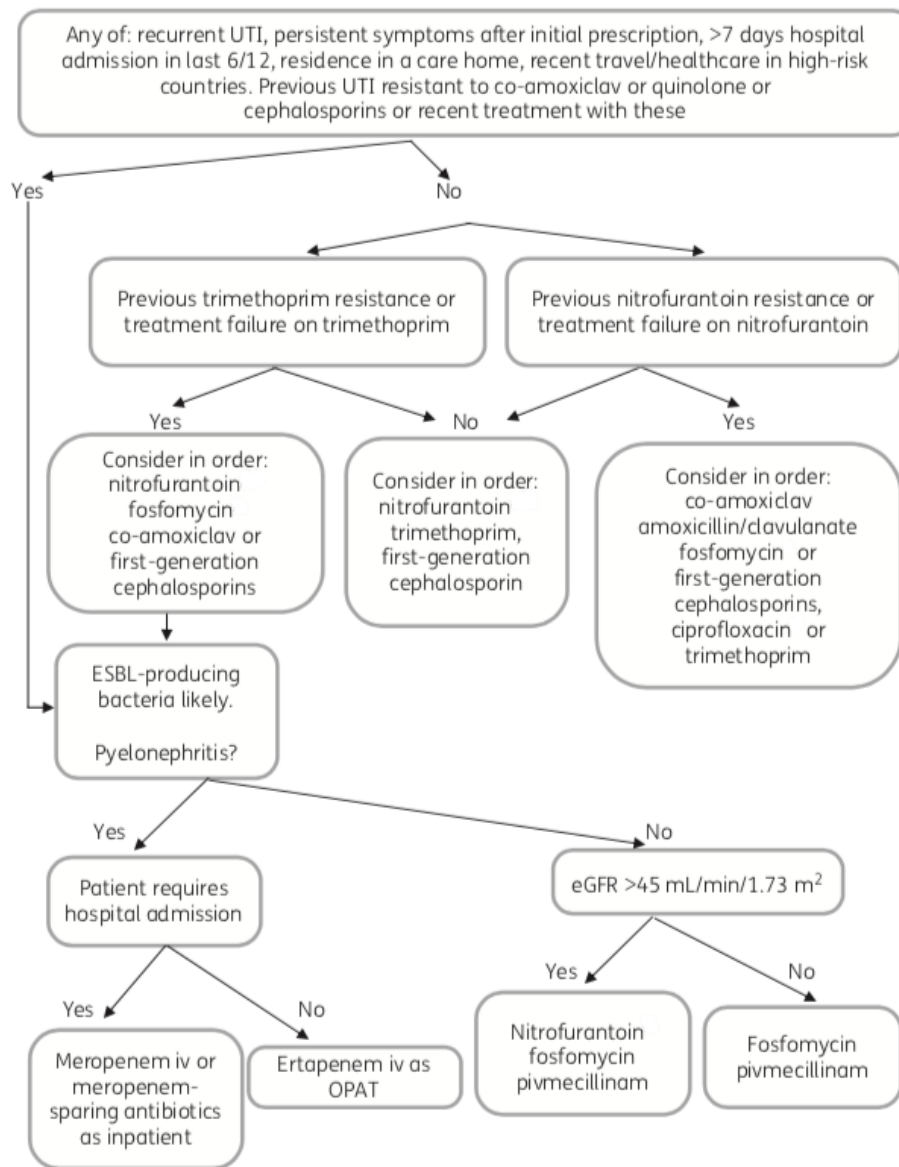
Na suspeita de uma pielonefrite ou de uma ITU complicada causada por microrganismos multirresistentes é essencial fazer uma urocultura e um teste de suscetibilidade aos antibióticos antes do início da terapêutica empírica. Para a terapêutica empírica destas

doenças, a fosfomicina, a nitrofurantoína e o pivmecillinam são considerados inapropriados <sup>12</sup>. Deste modo, deve iniciar-se, segundo as novas recomendações:

1. Carbapenemes, que são considerados a primeira linha para terapêutica empírica e devem ser guardados para casos de sépsis grave causada por bactérias Gram-negativo multirresistentes <sup>12,100</sup>. Deve preferir-se:
  - a. Meropenem para o tratamento empírico de bacteriemias <sup>100,101</sup>;
  - b. Ertapenem, em microrganismos sensíveis, caso seja possível a administração em regime OPAT (do inglês *Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy*) <sup>100,102</sup>;
2. Antibióticos poupadores de carbapenemes, como:
  - a. Temocilina em doentes com bactérias produtoras de ESBL, nomeadamente *E. coli* ou *Klebsiella* spp;
  - b. Piperacilina/tazobactam, caso se prove sensibilidade <sup>103</sup>;
  - c. Ceftolozano/tazobactam <sup>104–106</sup>;
3. Trimetropim, ciprofloxacina ou amoxicilina-clavulanato se uma urocultura mostrar um microrganismo sensível no mês anterior e sem história de falência clínica.
  - a. De frisar que, dado o aumento da prevalência de resistência ao trimetropim e às fluoroquinolonas, nenhum destes agentes deverá ser usado em terapêutica empírica em caso de pielonefrite, exceto no caso acima referido <sup>12,107</sup>.

Como já referido, caso se trate de uma bactéria resistente aos carbapenemes, também a temocilina poderá ter indicação, principalmente se for uma bactéria produtora de carbapenemases do tipo KPC, apesar de não haver ainda indicação definitiva para tal. A temocilina não está, contudo, indicada para tratamento de infeções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases do tipo metalo- $\beta$ -lactamases ou do tipo OXA-48.

A **Figura 4** traduz um algoritmo para o tratamento das ITU com suspeita ou evidência de serem causadas por bactérias Gram-negativo multirresistentes, resumindo as recomendações atuais previamente descritas.



**Figura 4:** Algoritmo sugerido para o tratamento das ITU da comunidade provavelmente devidas a infecção por bactérias Gram-negativo multirresistentes.

Adaptado de Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. J Antimicrob Chemother 2018;73:iii2–78.

## A necessidade e o posicionamento dos antibióticos poupadores de carbapenemes

Os carbapenemes, principalmente o meropenem e o imipenem, induzem a seleção de microrganismos resistentes. Assim, o uso global destes antibióticos tem levado a um aumento da resistência aos mesmos, pelo que o seu uso empírico deve ser cauteloso <sup>12</sup>.

De forma a limitar o aumento da resistência, é importante limitar também o uso empírico de carbapenemes apenas às situações estritamente necessárias. No **Anexo 3** pode encontrar-se uma tabela com possíveis antibióticos alternativos aos carbapenemes para tratamento de infeções causadas por bactérias produtoras de ESBL e possíveis terapêuticas para infeções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases.

Assim, para poupar o uso de carbapenemes surgem três opções para terapêutica empírica inicial em doentes com suspeita ou confirmação de infeção por bactérias Gram-negativo multirresistentes: a associação piperacilina/tazobactam, a associação ceftolozano/tazobactam e a temocilina.

Recentemente, o *Merino Trial*, que comparou a mortalidade em 30 dias associada à piperacilina/tazobactam e ao meropenem no tratamento de bacteriemia a *E. coli* ou *K. pneumoniae*, mostrou uma mortalidade quatro vezes maior com o primeiro em relação ao meropenem <sup>108</sup>. Contudo, múltiplas reanálises do próprio estudo clarificaram que a sensibilidade das bactérias à associação piperacilina/tazobactam tinha sido realizada por métodos automáticos e não através do MIC, como recomendado, e que, por isso, continha estirpes resistentes, nomeadamente com  $\beta$ -lactamases do tipo OXA-1 e ainda  $\beta$ -lactamases do tipo AmpC inicialmente não detetadas <sup>109,110</sup>. Desse modo, como referido anteriormente, a associação piperacilina/tazobactam continua a ser uma opção para o tratamento de infeções por bactérias Gram-negativo multirresistentes, desde que confirmada a sensibilidade, havendo melhores resultados quando o MIC é inferior a 2 mg/L <sup>103</sup>.

A associação ceftolozano/tazobactam parece ter maior eficácia terapêutica que a associação piperacilina/tazobactam no tratamento de infeções por bactérias Gram-negativo multirresistentes, possivelmente por apresentar maior estabilidade para as  $\beta$ -lactamases do tipo AmpC <sup>104,111,112</sup>. Contudo, importa pensar no tratamento de infeções a microrganismos multirresistentes como um todo, principalmente em antibióticos de largo espectro. Atualmente, o ceftolozano/tazobactam é a melhor terapêutica atual para as infeções por

*P. aeruginosa* multirresistente, pelo que se devia evitar alargar a sua utilização a outras indicações, visando não aumentar as suas taxas de resistência neste contexto, o que inviabilizaria a sua utilização como terapêutica empírica em monoterapia em infeções graves com risco de *P. aeruginosa* <sup>105,112,113</sup>.

Já a temocilina, como referido anteriormente, é um antibiótico estável para o tratamento de infeções por bactérias produtoras de ESBL e AmpC (**Tabela 7**), pelo que parece uma boa primeira linha para o tratamento de infeções provocadas por bactérias Gram-negativo multirresistentes, principalmente infeções do trato urinário, excetuando em casos de maior gravidade, em doentes em choque ou a precisar de cuidados intensivos quando provocados por bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases AmpC, pelo facto de ter um efeito bactericida mais lento e ter mais efeito de inóculo nestas.

**Tabela 7:** Estabilidade de vários antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e atividade de vários inibidores das  $\beta$ -lactamases contra  $\beta$ -lactamases em Enterobacteriaceae multirresistentes.

Compound	Enterobacteriaceae							
	AmpC	TEM ESBL	SHV-ESBL	CTX-M ESBL	OXA-1	OXA-48	KPC	IMP/VIM/NDM
<b>Inhibitors</b>								
clavulanate	not inhibited	inhibited	inhibited	inhibited	weak inhibition	not inhibited	not inhibited	not inhibited
sulbactam	not inhibited	inhibited	inhibited	inhibited	weak inhibition	not inhibited	not inhibited	not inhibited
tazobactam	not inhibited <sup>a</sup>	inhibited	inhibited	inhibited	weak inhibition	not inhibited	not inhibited	not inhibited
avibactam	inhibited	inhibited	inhibited	inhibited	?	inhibited	inhibited <sup>b</sup>	not inhibited
<b><math>\beta</math>-Lactams</b>								
temocillin	stable	stable	stable	stable	stable	labile	moderately stable	labile
piperacillin	labile <sup>c</sup>	labile	labile	labile	labile	labile	labile	labile
ceftazidime	labile <sup>c</sup>	labile	labile	labile	stable	stable	labile	labile
MEM/IPM	stable	stable	stable	stable	stable	labile	labile	labile
ertapenem	moderately stable <sup>c</sup>	stable	stable	stable	stable	labile	labile	labile
aztreonam	labile <sup>c</sup>	labile	labile	labile	stable	labile	labile	stable
mecillinam	stable	moderately stable	labile	moderately stable	stable	labile	labile	labile

MEM/IPM, meropenem/imipenem. R, resistance.

<sup>a</sup>Except *Morganella morganii*.

<sup>b</sup>Inhibition not reliable with KPC-3.

<sup>c</sup>May appear active if AmpC is inducible, as induces weakly.

Adaptado de Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, *et al.* Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. J Antimicrob Chemother 2018;73:iii2–78.

## **Proposta de enquadramento da temocilina na terapêutica de infeções por bactérias Gram-negativo multirresistentes**

Para a terapêutica empírica, sem agente etiológico causador de doença identificado, mas com fatores de risco para infeção por bactérias Gram-negativo multirresistentes, propõe-se uma das seguintes terapêuticas:

1. Em doentes graves, em choque ou a precisar de cuidados intensivos propõe-se a terapêutica com meropenem, como atualmente indicada, independentemente do foco de infeção;
2. Em doentes que não apresentam sinais de choque, com a infeção aparentemente controlada, pode optar-se por uma de duas abordagens, consoante o foco de infeção:
  - a. Em caso de pielonefrite, com ou sem bacteriemia, propõe-se a terapêutica com temocilina;
  - b. Para a infeção com início em outros focos, propõe-se a continuação da utilização da associação piperacilina/tazobactam;
    - i. Para estas infeções poderá pensar-se na terapêutica com temocilina numa fase posterior, após maior evidência da sua eficácia em outros focos.

Para a terapêutica dirigida para infeções por Enterobacteriaceae produtora de  $\beta$ -lactamases, propõe-se uma das seguintes terapêuticas, consoante o foco de infeção:

1. Em caso de pielonefrite, com ou sem bacteriemia, propõe-se a terapêutica com:
  - a. Temocilina, caso se comprove a sensibilidade a este antibiótico;
  - b. Piperacilina/tazobactam, caso o microrganismo seja resistente ao primeiro, mas sensível a este;
  - c. Ceftalozano/tazobactam, caso o microrganismo seja resistente aos dois anteriores, em instituições onde a taxa de infeções por *P. aeruginosa* multirresistente seja residual;
  - d. Ertapenem, caso o microrganismo seja resistente aos três anteriores;

2. Para a infecção com início em outros focos, propõe-se:
  - a. Piperacilina/tazobactam, caso se comprove sensibilidade a este antibiótico;
  - b. Ertapenem, caso o microrganismo seja resistente ao primeiro;
  - c. Para estas infecções poderá pensar-se na terapêutica com temocilina numa fase posterior, após maior evidência da sua eficácia em outros focos.



## Conclusão

O aumento das resistências em microrganismos Gram-negativo é um dos grandes problemas da sociedade médica atual, havendo um uso cada vez maior de carbapenemes, que pareciam ser a única solução possível para o tratamento das infeções provocadas por estes microrganismos.

Recentemente, tem-se observado o ressurgir da temocilina, que parece ser uma alternativa válida no tratamento destas infeções, dada a boa atividade contra bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases dos tipos ESBL e AmpC. O espectro estreito da temocilina torna a terapêutica “microbiologicamente dirigida” apropriada, mais especificamente para ITU, como é utilizada em França. Contudo, atualmente, a temocilina já começa a ser utilizada no tratamento de outras infeções, como septicemia e infeções das vias aéreas inferiores, quando bactérias Gram-negativo suscetíveis estão confirmadas ou há suspeita da sua existência, em países como a Bélgica e o Reino Unido.

Assim, tal como acontece nesses países, a temocilina tornar-se-á, muito provavelmente, numa alternativa válida para o tratamento de infeções por microrganismos Gram-negativo multirresistentes também em Portugal, permitindo diminuir o uso de carbapenemes e, assim, a resistência aos mesmos.

“I believe that temocillin is an antibiotic which should be kept in reserve for the fateful day when expanded spectrum  $\beta$ -lactamases become prevalent. When that will be is pure speculation, but it could be sooner rather than later, as some hospitals already know to their cost.”

R. C. Spencer

Em 1990, R. C. Spencer já previa a necessidade de “manter a temocilina em reserva” para o dia em que as resistências se tornassem prevalentes <sup>114</sup>. Parece que esse dia chegou.

## **Agradecimentos**

À Dra. Carla.

À Professora Emília Valadas e à Clínica Universitária de Doenças Infecciosas.

Aos pais e ao Gui.

À família.

Aos amigos.

À Luísa.

## Bibliografia

1. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:572–5.
2. Antibacterial agents. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, editors. *Medical Microbiology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. p. 165–73.
3. Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NCJ.  $\beta$ -Lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr Opin Microbiol* 2005;8:525–33.
4. Ambler P. The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 1980;289:321–31.
5. Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557–84.
6. Doi Y, Iovleva A, Bonomo RA. The ecology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) in the developed world. *J Travel Med* 2017;24:S44–51.
7. Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:744–58.
8. Bouchillon SK, Johnson B., Hoban D., *et al.* Determining incidence of extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001–2002. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:119–24.
9. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657–86.
10. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:302–7.
11. D’Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM. CTX-M-type  $\beta$ -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol* 2013;303:305–17.

12. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, *et al.* Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:iii2–78.
13. Poirel L, Lartigue M-F, Decousser J, Nordmann P. ISEcp1B-mediated transposition of blaCTX-M in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:447–550.
14. Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, Naas T, Nordmann P. Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2420–3.
15. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of Gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 2012;27:128–42.
16. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1–14.
17. Bevan ER, Jones AM, Hawkey PM. Global epidemiology of CTX-M  $\beta$ -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2145–55.
18. Machado E, Coque TM, Cantón R, *et al.* High diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae from Portugal. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1370–4.
19. Amaral SN, Peixe LV, Machado E. Characterization of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) among Enterobacteriaceae from a portuguese hospital. *Rev da Fac Ciências da Saúde Porto* 2009;6:254–63.
20. Machado E, Coque TM, Canton R, Baquero F, Sousa JC, Peixe L. Dissemination in Portugal of CTX-M-15-, OXA-1-, and TEM-1-producing Enterobacteriaceae strains containing the aac(6')-Ib-cr Gene, which encodes an aminoglycoside- and fluoroquinolone-modifying enzyme. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3220–1.
21. Jones-Dias D, Manageiro V, Ferreira E, Louro D, Caniça M. Diversity of extended-spectrum and plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases in Enterobacteriaceae isolates from portuguese health care facilities. *J Microbiol* 2014;52:496–503.

22. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance* 2008;13.pii:19044.
23. Cantón R, Coque TM. The CTX-M  $\beta$ -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:466–75.
24. Amos GCA, Hawkey PM, Gaze WH, Wellington EM. Waste water effluent contributes to the dissemination of CTX-M-15 in the natural environment. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1785–91.
25. Wellington EMH, Boxall ABA, Cross P, *et al.* The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis* 2013;13:155–65.
26. Kluytmans JAJW, Overdevest ITMA, Willemsen I, *et al.* Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis* 2013;56:478–87.
27. Doi Y, Park YS, Rivera JI, *et al.* Community-associated extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2013;56:641–8.
28. Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, *et al.* Susceptibility of European *Escherichia coli* clinical isolates from intra-abdominal infections, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase occurrence, resistance distribution, and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates (SMART 2008-2009). *Clin Microbiol Infect* 2012;18:253–9.
29. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1–14.
30. Peirano G, Bradford PA, Kazmierczak KM, *et al.* Global incidence of carbapenemase-producing *Escherichia coli* ST131. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1928–31.
31. Jacobs C, Frère J-M, Normark S. Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible. *Cell* 1997;88:823–32.
32. Harris PNA. Clinical management of infections caused by Enterobacteriaceae that

express extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase and AmpC enzymes. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:56–73.

33. Jacoby GA. AmpC  $\beta$ -Lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:161–82.
34. Kaneko K, Okamoto R, Nakano R, Kawakami S, Inoue M. Gene mutations responsible for overexpression of AmpC  $\beta$ -lactamase in some clinical isolates of *Enterobacter cloacae*. *J Clin Microbiol* 2005;43:2955–8.
35. Mammeri H, Eb F, Berkani A, Nordmann P. Molecular characterization of AmpC-producing *Escherichia coli* clinical isolates recovered in a French hospital. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:498–503.
36. Bergstrom S, Normark S.  $\beta$ -Lactam resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* caused by elevated production of the AmpC-mediated chromosomal  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;16:427–33.
37. Siu LK, Lu P-L, Chen J-Y, Lin FM, Chang S-C. High-level expression of AmpC  $\beta$ -Lactamase due to insertion of nucleotides between -10 and -35 promoter sequences in *Escherichia coli* clinical isolates: cases not responsive to extended-spectrum-cephalosporin treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2138–44.
38. Martinez-Martinez L, Conejo MC, Pascual A, *et al.* Activities of imipenem and cephalosporins against clonally related strains of *Escherichia coli* hyperproducing chromosomal  $\beta$ -lactamase and showing altered porin profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2534–6.
39. Reuland EA, Hays JP, De Jongh DMC, *et al.* Detection and occurrence of plasmid-mediated AmpC in highly resistant Gram-negative rods. *PLoS One* 2014;9:8–10.
40. Gude MJ, Seral C, Sáenz Y, *et al.* Molecular epidemiology, resistance profiles and clinical features in clinical plasmid-mediated AmpC-producing Enterobacteriaceae. *Int J Med Microbiol* 2013;303:553–7.
41. Bell JM, Chitsaz M, Turnidge JD, Barton M, Walters LJ, Jones RN. Prevalence and significance of a negative extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) confirmation test result after a positive ESBL screening test result for isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: results from the SENTRY Asia-Pacific surveillance. *J Clin*

Microbiol 2007;45:1478–82.

42. Poulou A, Grivakou E, Vrioni G, *et al.* Modified CLSI extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) confirmatory test for phenotypic detection of ESBLs among Enterobacteriaceae producing various  $\beta$ -lactamases. J Clin Microbiol 2014;52:1483–9.
43. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, *et al.* Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? J Antimicrob Chemother 2012;67:1569–77.
44. Freitas F, Machado E, Ribeiro TG, Novais Â, Peixe L. Long-term dissemination of acquired AmpC  $\beta$ -lactamases among *Klebsiella* spp. and *Escherichia coli* in Portuguese clinical settings. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:551–8.
45. Yan JJ, Ko WC, Wu JJ, Tsai SH, Chuang CL. Epidemiological investigation of bloodstream infections by extended spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in a taiwanese teaching hospital. J Clin Microbiol 2004;42:3329–32.
46. Pai H, Kang C-I, Byeon J-H, *et al.* Epidemiology and clinical features of bloodstream infections caused by AmpC-type- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3720–8.
47. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20:440–58.
48. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect 2002;8:321–31.
49. Livermore DM, Woodford N. The  $\beta$ -lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. Trends Microbiol 2006;14:413–20.
50. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, *et al.* Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2012;18:413–31.
51. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. Healthc Epidemiol 2011;53:60–7.
52. Hrabák J, Chudácková E, Papagiannitsis CC. Detection of carbapenemases in

- Enterobacteriaceae: a challenge for diagnostic microbiological laboratories. Clin Microbiol Infect 2014;20:839–53.
53. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011;17:1791–8.
  54. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:654–63.
  55. Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. J Antimicrob Chemother 2009;63:243–5.
  56. Slocombe B, Basker MJ, Bentley PH, *et al.* BRL 17421, a novel  $\beta$ -lactam antibiotic, highly resistant to  $\beta$ -lactamases, giving high and prolonged serum levels in Humans. Antimicrob Agents Chemother 1981;20:38–46.
  57. Lekkas A, Gyi KM, Hodson ME. Temocillin in the treatment of Burkholderia cepacia infection in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2006;5:121–4.
  58. Alexandre K, Fantin B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of temocillin. Clin Pharmacokinet 2017;57:287–96.
  59. Glupczynski Y, Huang TD, Berhin C, *et al.* In vitro activity of temocillin against prevalent extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae from Belgian intensive care units. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:777–83.
  60. Adams-Haduch JM, Potoski BA, Sidjabat HE, Paterson DL, Doi Y. Activity of temocillin against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2700–1.
  61. Buyck JM, Guénard S, Plésiat P, Tulkens PM, Van Bambeke F. Role of MexAB-OprM in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to temocillin and impact on the susceptibility of strains isolated from patients suffering from cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother 2012;67:771–5.
  62. Chalhoub H, Pletzer D, Weingart H, *et al.* Mechanisms of intrinsic resistance and acquired susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis



- patients to temocillin, a revived antibiotic. *Sci Rep* 2017;7:1–14.
63. Bauernfeind A. Bacteriostatic and bactericidal activity of penicillins at constant and variable concentrations. *Drugs* 1985;29:9–14.
  64. Jules K, Neu HC. Antibacterial activity and  $\beta$ -lactamase stability of temocillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:453–60.
  65. Stapleton P, Shannon K, Phillips I. The ability of beta-lactam antibiotics to select mutants with derepressed beta-lactamase synthesis from *Citrobacter freundii*. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:483–96.
  66. Mittermayer HW. Influence of temocillin on human bowel flora. *Drugs* 1985;29:43–8.
  67. Boon RJ, Beale AS. Studies with temocillin in the hamster model of antibiotic-associated colitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:980–1.
  68. Gupta ND, Smith RE, Balakrishnan I. Clinical efficacy of temocillin. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:431–3.
  69. Fuchs PC, Barry AL, Thornsberry C, Jones RN. Interpretive criteria for temocillin disk diffusion susceptibility testing. *Eur J Clin Microbiol* 1985;4:30–3.
  70. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:382–8.
  71. Andrews JM. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 7). *J Antimicrob Chemother* 2008;62:256–78.
  72. Carryn S, Mouton JW, Couwenbergh N, Tulkens PM. Temocillin protein binding is concentration-dependant and not restricted to albumin. (O146) In: 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008; Available from: [http://www.blackwellpublishing.com/eccmid18/PDFs/oral\\_presentation.pdf](http://www.blackwellpublishing.com/eccmid18/PDFs/oral_presentation.pdf).
  73. Overbosch D, van Gulpen C, Mattie H. Renal clearance of temocillin in volunteers.

Drugs 1985;29:128–34.

74. Soubirou JF, Rossi B, Couffignal C, *et al.* Activity of temocillin in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* producing or not producing the ESBL CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother* 2014;70:1466–72.
75. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479–501.
76. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, *et al.* Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2628–31.
77. Laterre PF, Wittebole X, Van De Velde S, *et al.* Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:891–8.
78. Pop-Vicas A, Strom J, Stanley K, D’Agata EMC. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:752–8.
79. Vandecasteele SJ, Miranda Bastos AC, Capron A, Spinewine A, Tulkens PM, Van Bambeke F. Thrice-weekly temocillin administered after each dialysis session is appropriate for the treatment of serious Gram-negative infections in haemodialysis patients. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:660–5.
80. Loo AS, Neely M, Anderson EJ, Ghossein C, McLaughlin MM, Scheetz MH. Pharmacodynamic target attainment for various ceftazidime dosing schemes in high-flux hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5854–9.
81. Mingeot-Leclercq M, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1003–12.
82. Höffler D, Koeppe P. Temocillin pharmacokinetics in normal and impaired renal function. *Drugs* 1985;29:135–9.

83. Caron F, Galperine T, Manuel Etienne, *et al.* Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. SPILF [Internet] 2015; Available from: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>
84. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. 2016;13:269–84.
85. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, *et al.* Guidelines on urological infections [Internet]. 2015; Available from: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_LR2.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf)
86. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, *et al.* Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *Br Med J* 2005;331:669–72.
87. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA, *et al.* Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med* 1994;120:827–33.
88. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, *et al.* Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–54.
89. Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanfélix J, Gosálbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001209.
90. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect* 2007;55:254–9.
91. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, *et al.* Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1089–94.
92. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim

standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18:268–81.

93. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fosfomycin: a first-line oral therapy for acute uncomplicated cystitis. Can J Infect Dis Med Microbiol 2016;2016.
94. Janknegt R, Hooymans PM, Fabius GT, *et al.* Urinary concentrations of fosfomycin after a single 3 g dose of fosfomycin to elderly nursing-home patients. Pharm World Sci 1994;16:149–53.
95. Sadaba-Diaz de Rada B, Azanza-Perea JR, Garcia-Quetglas E, Honorato-Perez J. Fosfomycin trometamol: multiple-dose regimen for the treatment of lower urinary tract infections. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24:546–50.
96. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Antimicrob Chemother 2015;70:2456–64.
97. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Nitrofurantoin now contraindicated in most patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> [Internet]. Drug Saf. Updat. 2014; Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nitrofurantoin-now-contraindicated-in-most-patients-with-an-estimated-glomerular-filtration-rate-egfr-of-less-than-45-ml-min-1-73m2>
98. Geerts AFJ, Eppenga WL, Heerdink R, *et al.* Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:1701–7.
99. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 2000;46.
100. Hawkey PM, Livermore DM. Carbapenem antibiotics for serious infections. Br Med J 2012;344.
101. Edwards SJ, Emmas CE, Campbell HE. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. Curr Med Res Opin 2005;21:785–94.

102. Gutiérrez-Gutiérrez B, Bonomo RA, Carmeli Y, *et al.* Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1672–80.
103. Retamar P, López-cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3402–4.
104. Scott LJ. Ceftolozane/tazobactam: a review in complicated intra-abdominal and urinary tract infections. *Drugs* 2016;76:231–42.
105. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. hospitals (2011-2012). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6305–10.
106. Sucher AJ, Chahine EB, Cogan P, Fete M. Ceftolozane/tazobactam: a new cephalosporin and  $\beta$ -lactamase inhibitor combination. *Ann Pharmacother* 2015;49:1046–56.
107. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, *et al.* Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *JAMA* 2000;283:1583–90.
108. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, *et al.* Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *e coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance. *JAMA* 2018;320:984–94.
109. Henderson A, Tan E, Cottrell K, *et al.* Association with 30-day mortality and MIC in patients treated with piperacillin/tazobactam for *Escherichia coli* and bloodstream infections that are non-susceptible to ceftriaxone from patients enrolled in the MERINO trial. In: 29th ECCMID. 2019; Available from: <https://www.eccmidlive.org/#!/resources/association-with-30-day-mortality-and-mic-in-patients-treated-with-piperacillin-tazobactam-for-escherichia-coli-and-klebsiella-pneumoniae-bloodstream-infections-that-are-non-susceptible-to-ceftriaxone-from->

patients-enrolled-in-the-merino-trial.

110. Henderson A, Tan E, Cottrell K, *et al.* Activity of ceftolozane/tazobactam against a collection of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from bloodstream infections that are non-susceptible to ceftriaxone. In: 29th ECCMID. 2019; Available from: <https://www.eccmidlive.org/#!/resources/activity-of-ceftolozane-tazobactam-against-a-collection-of-escherichia-coli-and-klebsiella-pneumoniae-isolated-from-bloodstream-infections-that-are-non-susceptible-to-ceftriaxone>.
111. Sutherland CA, Nicolau DP. Susceptibility profile of ceftolozane/tazobactam and other parenteral antimicrobials against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* from US hospitals. Clin Ther 2015;37:1564–1571.
112. Cho JC, Fiorenza MA, Estrada SJ. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination. Pharmacotherapy. 2015;35:701–15.
113. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas* infections. Drugs Context 2018;7.
114. Spencer RC. Temocillin. J Antimicrob Chemother 1990;7:35–7.
115. Jacoby GA.  $\beta$ -lactamase nomenclature. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1123–9.
116. Mochon AB, Garner OB, Hindler JA, *et al.* New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM-1)-producing *Klebsiella pneumoniae*: case report and laboratory detection strategies. J Clin Microbiol 2011;49:1667–70.

## Anexos

**Anexo 1:** Comparação da capacidade de diferentes  $\beta$ -lactamases em conferir resistência a diferentes antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.

	Ampicillin /piperacillin	Cefotaxime /ceftriaxone	Ceftazidime	Cefepime /cefpirome	Aztreonam	Imipenem /meropenem	Amox-clav pip-tazo
Hyperproduced AmpC	RRR	RR	RR	R	RR	- <sup>a</sup>	RR
Classical TEM/SHV	RRR	-	-	-	-	-	If hyperproduced or accompanied by inhibitor resistant enzyme, e.g., OXA
TEM/SHV ESBL	RRR	RR	RR	RR	RR	- <sup>a</sup>	
CTX-M ESBL	RRR	RRR	R(R)	RR	RR	- <sup>a</sup>	
KPC	RRR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
IMP/VIM/NDM	RRR	RRR	RRR	RRR	- <sup>b</sup>	RR	RR
OXA-48	RRR	R <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>	R <sup>b</sup>	R	R(R)	RRR

RRR, high-level resistance always seen; RR, resistance usually clear; R, MICs raised but may or may not exceed breakpoint;  
-, resistance not normally seen.

ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase.

<sup>a</sup>Resistance arises if combined with impermeability.

<sup>b</sup>Resistance widespread as producers often also have ESBLs.

Adaptado de Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of Gram-negative pathogens.  
Korean J Intern Med 2012;27:128–42.

**Anexo 2:** Classes e agentes antimicrobianos propostos para definir multirresistência em Enterobacteriaceae através de testes de sensibilidade.

Classe do antimicrobiano	Agente antimicrobiano
Aminoglicosídeos	Gentamicina
	Tobramicina
	Amicacina
Carbapenemes	Ertapenem
	Meropenem
	Imipenem
Penicilinas “anti- <i>Pseudomonas</i> ” + inibidores das $\beta$ -lactamases	Ticarcilina + ácido clavulânico
	Piperacilina + tazobactam
Cefalosporinas de primeira e segunda gerações	Cefazolina
	Cefuroxima
Cefalosporinas de terceira e quarta gerações	Cefuroxima ou ceftriaxona
	Ceftazidima
	Cefepima
Cefamicinas	Cefoxitina
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina
Inibidores da via dos folatos	Trimetopim-sulfametoxazol
Glicilciclinas	Tigeciclina
Monobactam	Aztreonam
Penicilinas	Ampicilina
Penicilinas + inibidores das $\beta$ -lactamases	Amoxicilina + ácido clavulânico
	Ampicilina + sulbactam
Fenicóis	Cloranfenicol
Ácidos fosfônicos	Fosfomicina
Polimixinas	Colistina
Tetraciclinas	Tetraciclina
	Doxiciclina

Adaptado de Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18:268–81.



**Anexo 3:** Possíveis antibióticos alternativos aos carbapenemes para tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de ESBL e possíveis terapêuticas para infecções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases.

Evidence for potential use	Caveats
<b>Polymyxins (such as colistin)</b>	
Low minimum inhibitory concentration for most carbapenemase producers, including <i>Acinetobacter</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Significant nephrotoxicity
Results from case series	Poorer outcomes in pneumonia than in infection at other sites
	Lack activity against <i>Proteaeae</i> and <i>Serratia</i> spp
	Polymyxin resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> with KPC carbapenemase circulating in Greece
<b>Tigecycline</b>	
Low minimum inhibitory concentration for many carbapenemase producers	Marginal activity against <i>K pneumoniae</i> at EU breakpoints (drug concentrations defining border between susceptibility and resistance), not active against <i>P aeruginosa</i> , <i>Proteus</i> spp, and <i>Morganella</i> spp
Results from case series	FDA and EMA warnings of excess mortality in clinical trials <sup>31</sup>
	Failed to show non-inferiority to imipenem in nosocomial pneumonia trials <sup>39</sup>
	Prone to induce nausea and vomiting
<b>Fosfomycin</b>	
Low minimum inhibitory concentration for many carbapenemase producing Enterobacteriaceae	Not marketed in the UK; pharmacist must import
Results from case series	Scanty data on efficacy of intravenous formulation in severe infection
	Risk of mutational resistance
<b>Nitrofurantoin</b>	
Active in vitro against many ESBL producing <i>Escherichia coli</i>	Suitable only for lower urinary infections
	Not reliably active against Enterobacteriaceae except <i>E coli</i> ; inactive against <i>P aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter</i> spp
	Poorly tolerated by some patients
<b>β Lactamase inhibitor combinations (such as piperacillin-tazobactam, amoxicillin-clavulanate)</b>	
Active against some ESBL producers, depending on amount of enzyme and other coproduced β lactamases	Many ESBL producers resistant
	Nearly all carbapenemase producers resistant
<b>Aminoglycosides, fluoroquinolones, co-trimoxazole</b>	
None	Many ESBL producers resistant
	Nearly all carbapenemase producers resistant
<b>Temocillin</b>	
Stable to all ESBLs and AmpC type β lactamases, no activity against some carbapenemase producers; may be active against some strains with KPC carbapenemases	Only available parentally
	No activity against <i>Pseudomonas</i> or <i>Acinetobacter</i> spp
<b>Fifth generation cephalosporins (such as ceftaroline)</b>	
None	ESBL producers resistant
	Nearly all carbapenemase producers resistant
FDA=Food and Drug Administration. EMA=European Medicines Agency.	

Adaptado de Hawkey PM, Livermore DM. Carbapenem antibiotics for serious infections. Br Med J 2012;344.